

Лесогорова Светлана Геннадьевна

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 2-АРИЛ-2*H*-1,2,3-ТРИАЗОЛОВ

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

А в т о р е ф е р а т

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Екатеринбург – 2013

Работа выполнена на кафедре технологии органического синтеза ФГАОУ ВПО
«Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина».

Научный руководитель –

доктор химических наук
Бельская Наталия Павловна

Официальные оппоненты –

Масливец Андрей Николаевич,
доктор химических наук, профессор,
ФГБОУ ВПО «Пермский государственный
национальный исследовательский университет»,
профессор кафедры органической химии

Уломский Евгений Нарциссович,
доктор химических наук, профессор
ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный
университет имени первого Президента России
Б. Н. Ельцина», профессор кафедры
органической химии

Ведущая организация –

ФГБУН Институт органического синтеза
им. И. Я. Постовского, УрО РАН

Защита состоится 17 июня 2013 года в 15-00 часов на заседании диссертационного совета Д212.285.08 на базе ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина» по адресу: г. Екатеринбург, ул. Мира, 28, третий учебный корпус, ауд. Х-420.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина».

Автореферат разослан

2013 года

Ученый секретарь диссертационного совета,
ст. науч. сотр., канд. хим. наук

Поспелова Т.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. 1,2,3-Триазолы относятся к важному классу гетероциклических соединений, представляющих как теоретический, так и практический интерес. Они известны уже более 150 лет, однако в течение последних десятилетий 1,2,3-триазолы вновь стали одним из наиболее привлекательных объектов исследования в гетероциклической химии благодаря их использованию в синтетической органической химии, а также фармакологическим свойствам. 1,2,3-Триазолы обладают антимикробной, противовирусной, антипролиферирующей, антиВИЧ-активностью. Производные 1,2,3-триазолов используются как инсектициды, фунгициды, регуляторы роста растений. Широкое применение нашли 1,2,3-триазолы в промышленности в качестве красителей, ингибиторов коррозии, фотостабилизаторов, фотографических материалов.

Проведенный анализ литературных данных показал, что известны эффективные методы синтеза 1*H*-1,2,3-триазолов реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения азидов и алкинов. Однако такого же по значению и области распространения метода синтеза 2*H*-1,2,3-триазолов, несмотря на предпринятые усилия химиков-синтетиков, не найдено. Окислительные превращения бис(гидразонов) и гидразонооксимов ограничены доступностью исходных соединений или невозможностью получения функционализированных 1,2,3-триазолов. Реакции арилирования или алкилирования незамещенных 2*H*-1,2,3-триазолов являются неселективными, особенно при получении *N*-алкил- и *N*-арилпроизводных, которые являются одними из наиболее интересных представителей этого класса гетероциклических соединений.

Перспективным методом синтеза 2-арил-1,2,3-триазолов может быть окислительная циклизация арилгидразоноацетамидинов, представленная в литературе на нескольких примерах. Важным преимуществом этой реакции является использование в качестве исходных соединений арилгидразонов с амидиновой группой, которые являются удобным объектом для введения в триазольный цикл различных по электронным и пространственным эффектам заместителей, различных функциональных фрагментов (CN-, CONR₂- и аминогруппа), а также фармакофоров и фрагментов природных соединений. Возможность варьирования структуры заместителей, их электронных и пространственных характеристик, введение биогенных остатков, позволят в дальнейшем осуществить дизайн и синтез новых производных 2-арил-1,2,3-триазолов, обладающих заданными химическими, физическими, фотофизическими и биологическими свойствами.

Целью настоящей работы является исследование реакции окисления арилгидразоноацетамидинов для разработки нового препаративного метода синтеза функционализированных 2-арил-2*H*-1,2,3-триазолов, изучение их химических и биологических свойств, опреде-

ление перспектив использования полученных соединений как билдинг-блоков для синтеза новых производных этого гетероцикла, биологически активных соединений и фотоактивных материалов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 08-03-00376а, № 08-0332208-ГФЕНа, № 10-03-96084-р-урал_а, № 10-03-96084-р-урал_а).

Научная новизна. Синтезирована серия новых арилгидразоноацетамидинов и проведено систематическое исследование их окислительной циклизации с образованием 2-арил-2*H*-1,2,3-триазолов.

Установлены основные закономерности окислительного превращения арилгидразоноацетамидинов: влияние строения исходных соединений, условий реакции, растворителя, каталитического действия солей металлов, определены границы применения и область распространения.

Осуществлен синтез серии новых 2-арил-5-амино-1,2,3-триазолов и изучены их реакции гетероциклизации, получены новые полициклические ансамбли, содержащие комбинацию нескольких азот- и серусодержащих гетероциклов.

Впервые синтезированы симметричные и несимметричные бис(гидразоноацетамидины), изучена их реакция окислительной циклизации и получены бис(2-арил-2*H*-1,2,3-триазолы), объединенные в ансамбль пиперазиновым или гомопиперазиновым фрагментом.

Обнаружена новая перегруппировка 1,2,3-триазолов в 5*H*-бензо[*c*]-1,2,5-триазепины, изучены условия ее осуществления, область распространения и показано, что катализатором являются соли меди(II).

Практическая значимость. Разработан препаративный метод синтеза функционализированных 2-арил-2*H*-1,2,3-триазолов из доступных и удобных, с точки зрения введения различных по электронным и пространственным эффектам заместителей, фармакофорных групп, фрагментов природных соединений, исходных веществ.

Выявлены вещества, обладающие фунгицидной активностью, показано, что синтезированные 2-арил-2*H*-1,2,3-триазолы обладают выраженными флюоресцентными свойствами.

Апробация работы и публикаций. По материалам диссертационной работы опубликовано четыре статьи в российских и зарубежных журналах. Результаты работы доложены (с опубликованием тезисов) на международных и Российских конференциях: 11th Tetrahedron Symposium: Frontiers of Organic Chemistry (Beijing, China, 2010); Всероссийской конференции "Органический синтез: химия и технология" (Екатеринбург, 2012), X Молодежной конфе-

ренции по органической химии (Уфа, 2007); XI Школе-конференции по органической химии (Екатеринбург, 2008); XII Школе-конференции по органической химии (Иваново, 2009); XIII Школе-конференции по органической химии (Новосибирск, 2010); Всероссийской молодежной научной конференции «Актуальные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2012).

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы, включающего 209 наименований (102 из которых опубликованы за последние 5 лет), пяти приложений, изложена на 187 страницах. В первой главе приведен аналитический обзор литературных данных по методам синтеза, химическим свойствам и практическому использованию 2*H*-1,2,3-триазолов, который определил цель работы, выбор объекта и методов исследования. Вторая глава посвящена обсуждению предложенного метода синтеза 5-амино-2-арил-2*H*-1,2,3-триазолов и изучению их структуры и химических свойств. Третья глава содержит экспериментальную часть работы. В приложения включены данные рентгеноструктурного анализа, приведены спектры поглощения и спектры флюоресценции, результаты ЯМР ¹H исследований, связанных с изучением механизма окислительной циклизации арилгидразонацетамидинов, а также результаты первичного биологического скрининга синтезированных соединений.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Глава 1. Методы синтеза, химические и физические свойства, практическое использование 2*H*-1,2,3-триазолов

Анализ литературных данных по методам синтеза 2*H*-1,2,3-триазолов показал, что наиболее перспективным методом синтеза 2-арилпроизводных 1,2,3-триазолов является окислительная циклизация арилгидразонацетамидинов. Важным достоинством метода является тот факт, что структура исходных арилгидразонамидинов представляет собой удобный объект для введения в триазольный цикл различных по электронным и пространственным эффектам заместителей, а также фармакофорных групп и фрагментов природных соединений. Это позволит варьировать физико-химические свойства синтезированных веществ, а также может повлиять на спектр или величину их биологической активности. Наличие в молекуле 2-арил-1,2,3-триазолов, полученных окислением арилгидразонацетамидинов, дополнительных функциональных групп (CN или CONH₂-группы, первичной, вторичной или третичной аминогруппы) создает перспективы для проведения различных типов модификации или реакций циклизации для получения новых производных этого гетероцикла.

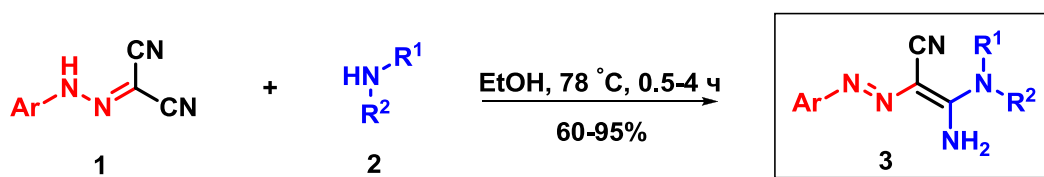
Глава 2. Обсуждение результатов

Арилгидразоноацетамидины являются одним из практически не изученных разделов химии гидразонов. В литературе предложено два метода синтеза этих соединений: взаимодействие ароматических диазониевых солей с СН-кислотами, содержащими амидиновую группу и реакция нуклеофильного присоединения аминов к нитрильной группе гидразоно-малононитрилов. Опубликованные данные касаются синтеза единичных примеров гидразоноацетамидинов и не позволяют оценить синтетические возможности реакции.

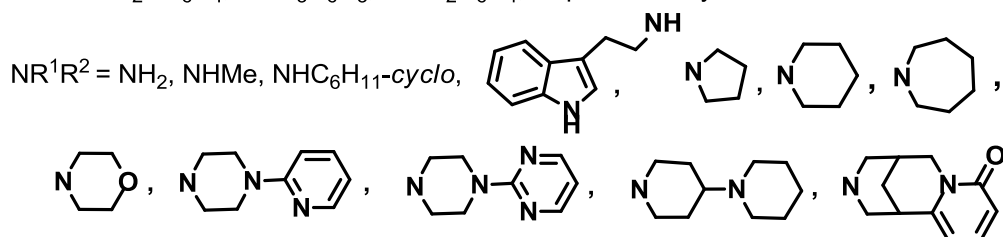
2.1. Синтез арилгидразоноацетамидинов

Основываясь на предложенных в литературе условиях реакции нуклеофильного присоединения амина к арилгидразономалононитрилам, было изучено влияние растворителей и температуры на выход образующихся гидразоноацетамидинов **3** и предложено заменить метиловый спирт на этиловый и увеличить температуру реакции, что позволило повысить выходы образующихся арилгидразоноацетамидинов **3** и уменьшить время превращения. По этой методике была получена серия новых гидразоноацетамидинов **3** (схема 1).

Схема 1

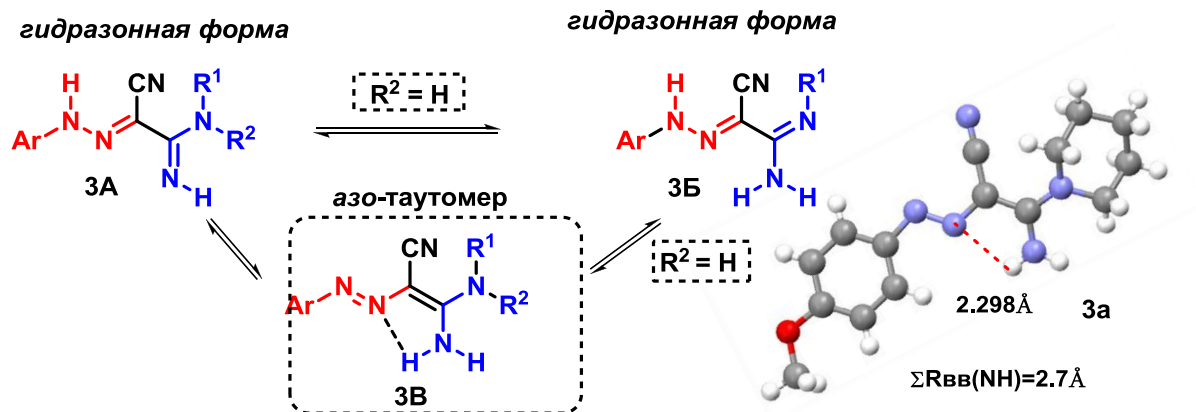


Ar = 4-MeOC₆H₄, 4-MeC₆H₄, Ph, 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 3,5-F₂C₆H₃, 2,4-Cl₂C₆H₃,
4-EtO₂CC₆H₄, 4-CF₃C₆H₃, 4-NO₂C₆H₄, Naphthalen-1-yl



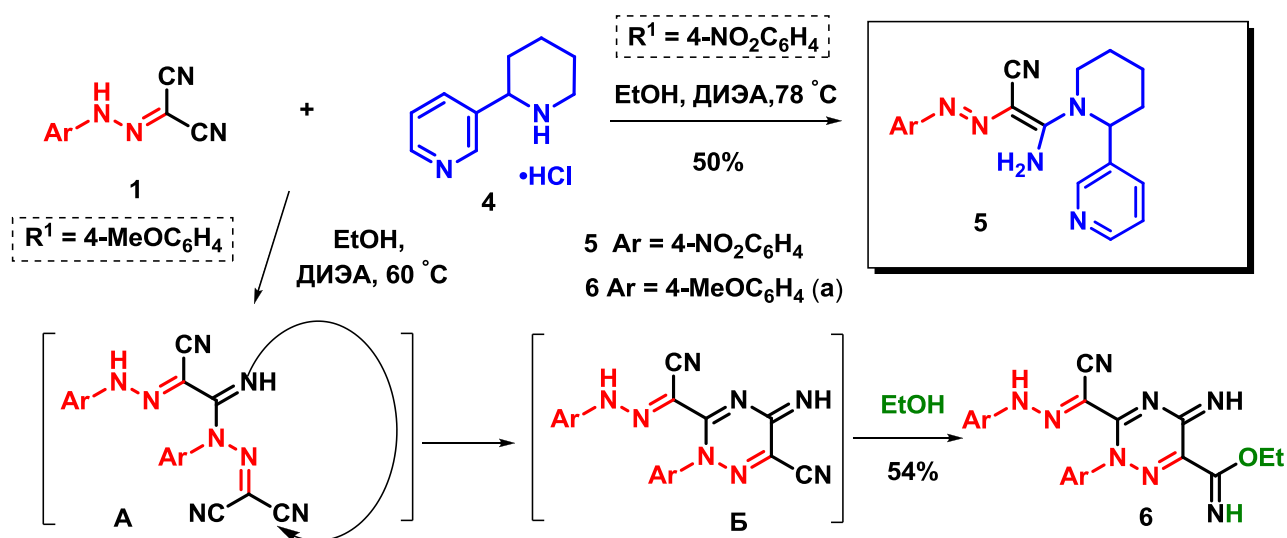
Спектральные данные (один набор сигналов в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C, присутствие сигнала NH₂-группы) и данные РСА позволили нам сделать вывод, что гидразоноацетамидины **3** существуют в форме азо-таутомера **3В** (схема 2). Кроме того, они свидетельствуют о наличии в молекуле соединений **3** развитой системы сопряжения. Это обеспечивает передачу электронных эффектов от заместителя в ароматическом цикле на электрофильные (CN) и нуклеофильные (NH₂) центры, расположенные на другом конце молекулы.

Схема 2



В реакции 4-нитрофенилгидразономалононитрила **1** с анабазином был получен гидразоацетамидин **5**. Однако гидразон **1**, содержащий электронодонорную группу в ароматическом фрагменте молекулы, в этих условиях не реагирует с анабазином **4**, а превращается в 2,5-дигидро-1,2,4-триазин **6** при взаимодействии двух молекул гидразономалононитрила **1** и последующей циклизации с участием имино- и цианогрупп в интермедиате **A** (схема 3).

Схема 3

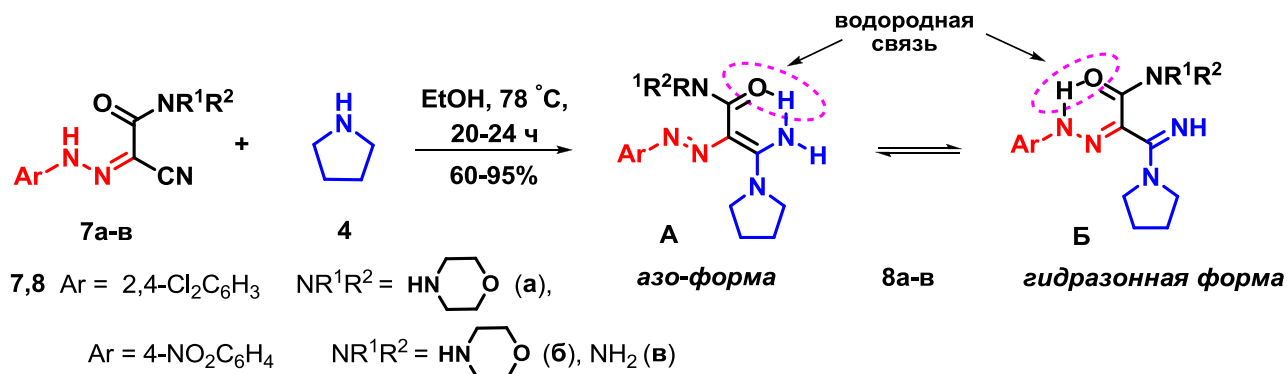


Кипячение арилгидразономалононитрилов **1** с ароматическими и гетероциклическими аминами также не приводит к образованию соответствующих амидинов. Скорость межмолекулярной циклизации двух молекул гидразона и в этом случае выше, поэтому в качестве продукта были выделены 1,2,4-триазины **6**.

Электрофильность атома углерода в цианогруппе арилгидразоноцианоацетамидов **7** значительно снижена, поэтому для получения соответствующих гидразоацетамидов **8** не-

обходимо использовать больший избыток амина (4 экв). Однако и в этих условиях соединения **7**, содержащие электронодонорные заместители в ароматическом цикле, с аминами не реагируют (ТСХ) (схема 4).

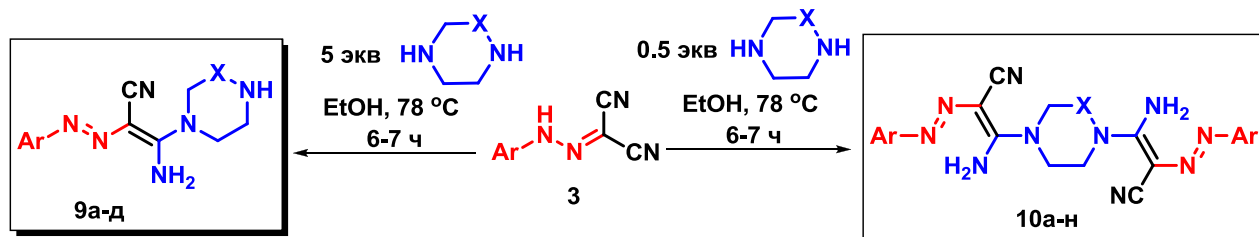
Схема 4



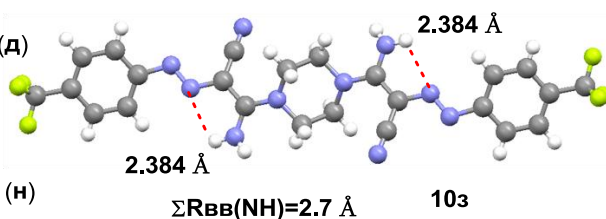
В спектрах ЯМР ¹H арилгидразоноацетамидинов **8а-в**, содержащих карбоксамидную группу, в отличие от спектров арилгидразоноцианацетамидинов **2**, наблюдается два набора сигналов протонсодержащих групп. Появление второго набора сигналов в спектрах ЯМР ¹H соединений **8а-в** может быть связано с повышением стабильности альтернативных таутомерных форм (например, А и Б) за счет образования дополнительных внутримолекулярных водородных связей, обусловленных присутствием карбоксамидной группы (схема 4).

Реакцию арилгидразономалонитрилов **1** с циклическими диаминами (пиперазин, гомопиперазин) проводили при кипячении в этиловом спирте, используя разные соотношения исходных реагентов. Это позволило нам разработать условия для получения бис(гидразоноамидинов) **10а-н** (схема 5).

Схема 5



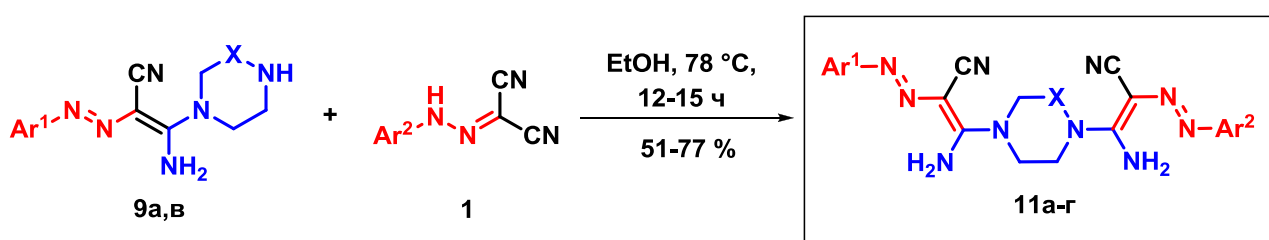
- 9** X = CH₂ Ar = 4-MeOC₆H₄ (а), 4-NO₂C₆H₄ (б)
 X = (CH₂)₂ Ar = 4-MeOC₆H₄ (в), 4-ClC₆H₄ (г), 4-NO₂C₆H₄ (д)
- 10** X = CH₂ Ar = 4-MeOC₆H₄ (а), 4-MeC₆H₄ (б), Ph (в),
 4-FC₆H₄ (г), 4-ClC₆H₄ (д), 3,5-FC₆H₃ (е), 2,4-ClC₆H₃ (ж),
 4-CF₃C₆H₄ (з), 4-NO₂C₆H₄ (и), Naphthalen-1-yl (к)
 X = (CH₂)₂ Ar = 4-MeOC₆H₄ (л), 4-ClC₆H₄ (м), 4-NO₂C₆H₄ (н)



Сигналы NH₂-групп амидинового фрагмента в спектрах ЯМР ¹H бис(гидразоноамидинов) **10а-н** регистрируются в виде одного уширенного четырехпротонного синглета, сигналы протонов двух ароматических циклов – в виде AA'XX'-системы, сигналы метиленовых групп представлены одним уширенным сигналом. Это свидетельствует о том, что молекула является симметричной. Следует отметить, что в спектрах ЯМР ¹H соединений **10а-н** соотношение интегральной интенсивности сигналов ароматического фрагмента, NH₂-группы, метоксигруппы и протонов CH₂-групп пиперазинового фрагмента отличается от соотношения интегральной интенсивности соответствующих сигналов в спектрах ЯМР ¹H соединений **9а-д** и составляет 4:2:3:4. Наблюдается существенное смещение сигналов протонов NH₂- и CH₂-групп в область более слабого поля.

Кипячение фенолгидразонов **1** с амидинами **9а,в** в этиловом спирте приводит к образованию несимметричных бис(гидразоноамидинов) **11а-г** (схема 6), которые были выделены с умеренными и хорошими выходами.

Схема 6



11 X = CH₂ Ar¹ = 4-MeOC₆H₄ Ar² = 4-ClC₆H₄ (**а**), 4-NO₂C₆H₄ (**б**), 4-CF₃C₆H₄ (**в**);

X = (CH₂)₂ Ar¹ = 4-MeOC₆H₄ Ar² = 4-NO₂C₆H₄ (**г**)

Следует отметить, что в спектрах ЯМР ¹H бис(гидразоноамидинов) **11а-г**, в отличие от спектров ЯМР ¹H симметричных бис(гидразонов) **10**, наблюдается двойной набор сигналов протонов ароматических циклов и NH₂-групп, химический сдвиг которых практически совпадает с химическими сдвигами сигналов, соответствующих протонсодержащим группам в спектрах ЯМР ¹H и сигналам ядер ¹³C в спектрах ЯМР ¹³C соответствующих симметричных гидразонов **10д,з,и,н**. Спектральные данные (ЯМР ¹H, ¹³C, УФ-спектры) и данные РСА показывают, что в молекуле гидразонов **10а-н**, **11а-г** нет единой системы сопряжения.

Таким образом, мы разработали метод синтеза арилгидразоноацетиамидинов с различными заместителями и синтезировали серию новых гидразонопроизводных, содержащих эту важную по химическим и биологическим свойствам функциональную группу. Следует отметить, что полученные нами соединения **5,8,10** и **11** являются новыми, а

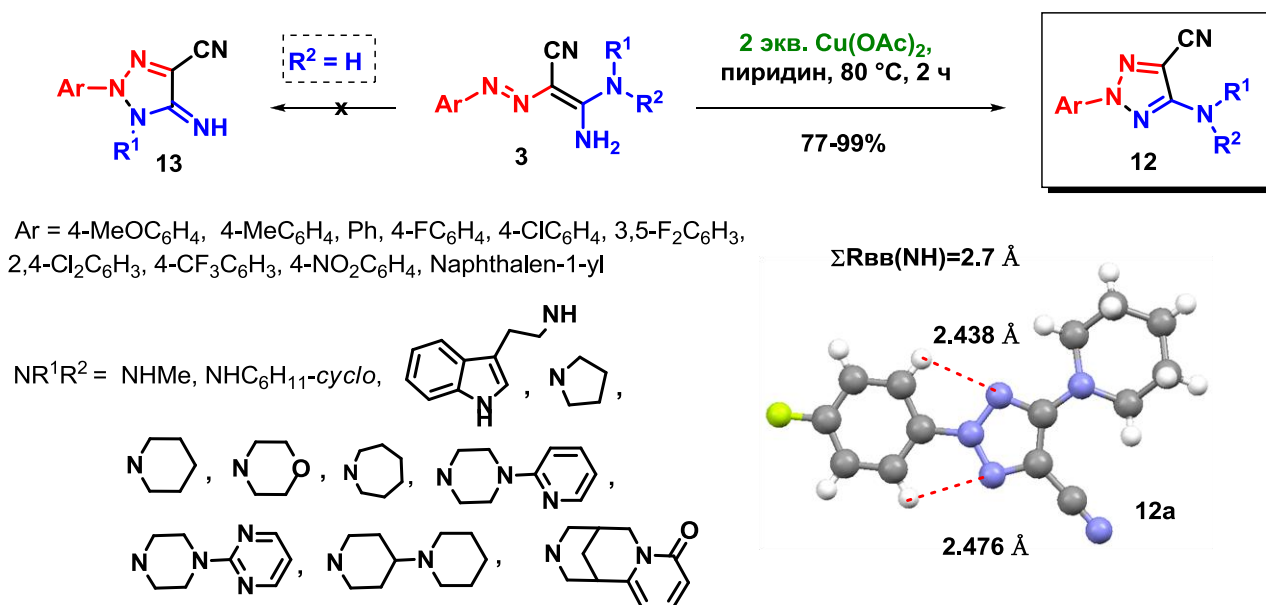
разработанный метод предоставляет возможность получать не только моногидразоамидины, но и симметричные, а также несимметричные биспроизводные гидразоацетамидины, которые, благодаря наличию нескольких нуклеофильных центров, могут быть использованы для синтеза новых гетероциклических соединений.

2.2. Окислительная циклизация арилгидразоацетамидинов

Представленная в литературе процедура окислительной циклизации гидразоацетамидинов предполагает их кипячение в пиридине с двукратным мольным избытком ацетата меди(II). В результате этой реакции было получено несколько 2H-1,2,3-триазолов, что не позволяет определить границы и область ее применения.

Предварительные эксперименты по изучению влияния условий реакции окислительной циклизации амидинов **2** на выходы 2-арил-1,2,3-триазолов **12** и время превращения исходных соединений показали, что при использовании двукратного избытка $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ температуру процесса можно снизить до 80 °С. Однако обязательным условием успешного завершения окисления является интенсивное перемешивание реакционной массы. Эти условия позволили нам получить серию 2-арил-1,2,3-триазолов **12** с хорошими и высокими выходами (схема 7).

Схема 7



Следует отметить, что окислительная циклизация арилгидразоацетамидинов **3**, содержащих вторичную аминогруппу ($\text{R}^2 = \text{H}$), может проходить по двум альтернативным направлениям с образованием региоизомерных 2-арил-1,2,3-триазолов **12** и **13**. Однако мультиплетность сигналов в спектрах ЯМР ¹H 2-арил-1,2,3-триазолов **12**, содержащих вторичную аминогруппу ($\text{R}^1 = \text{Me}$, C₆H₁₁-cyclo, $\text{R}^2 = \text{H}$) в положении 5 гетероцикла, свидетельствует о

реализации единственного направления реакции с участием NH_2 -группы амидинового фрагмента и атома азота азогруппы. Анализ данных РСА, полученных для кристалла 2*H*-1,2,3-триазол-4-карбонитрила **12a**, выращенного из разбавленного раствора (хлороформ : ацетон), показал, что в молекуле этого соединения ароматический и триазольный цикл находятся в одной плоскости, имеются внутримолекулярные взаимодействия между атомами водорода в *орто*-положении ароматического цикла и атомами азота N(1) и N(3) триазола (схема 7).

Таким образом, разработанная нами методика синтеза позволила получить широкий ряд новых 5-амино-2-арил-2*H*-1,2,3-триазолов **12**.

2.3. Изучение механизма реакции окислительной циклизации арилгидразоноацетамидинов

Для определения механизма реакции окислительной циклизации гидразоноацетамидинов **3,5,8** было проведено систематическое исследование влияния условий реакции, соотношения реагентов и структуры исходных соединений на параметры процесса.

Одним из важных моментов исследуемой реакции является выяснение роли ацетата меди(II). Для этого была изучена окислительная циклизация амидинов **2** при добавлении различных количеств соли меди(II). Соотношение исходного амидина **3** и образующегося 2-арил-1,2,3-триазола **12** в ходе окислительной циклизации контролировали с помощью ТСХ и спектров ЯМР ^1H реакционной смеси после ее обработки смесью воды и льда, фильтрации и сушки выделившегося осадка (рис. 1).

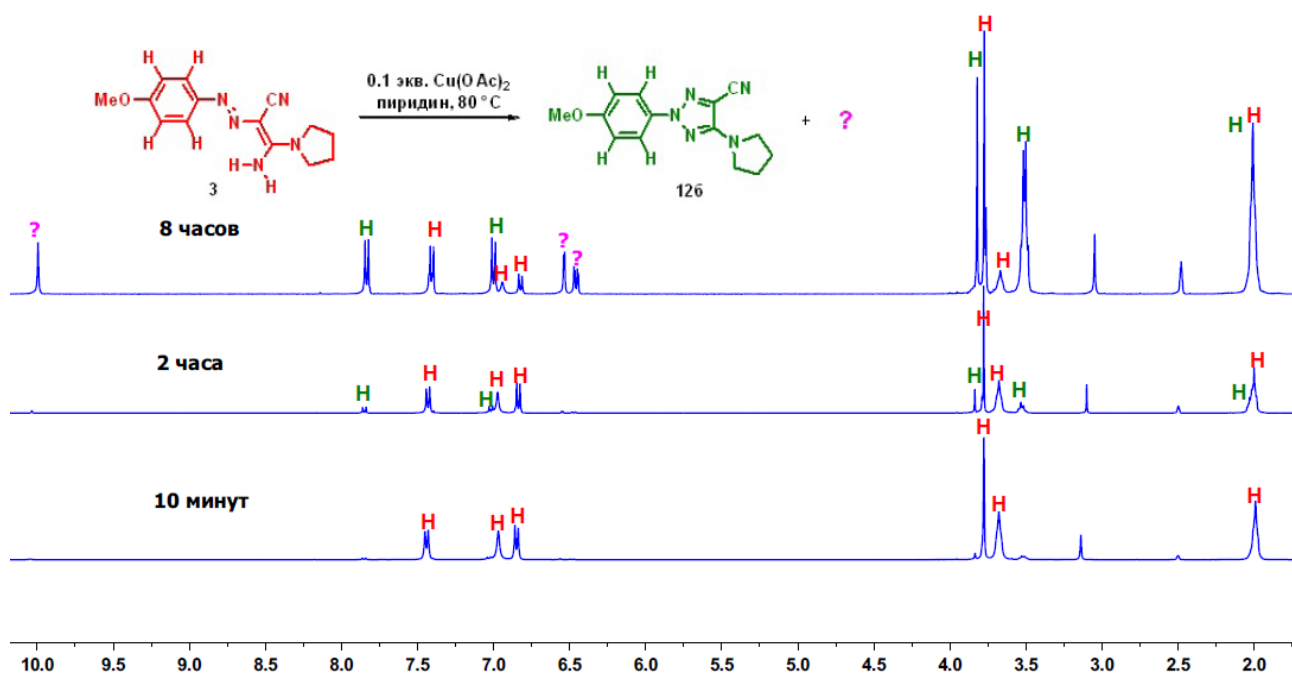






Рис. 1. Спектр ЯМР ^1H реакционной смеси при окислении гидразоноацетамидина **36** в присутствии 0.1 экв $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ в пиридине при 80°C

Таблица 1

Влияние соотношения $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ и структуры гидразоамидина **3**
на время превращения и соотношение веществ в реакционной массе при окислении
в 2-арил-1,2,3-триазолы **12** в пиридине при 80 °С

№ п/п	Исходное соединение			Количество $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, экв	Время пре- вращения, мин	Соотношение амидаина 2 и 2-арил-1,2,3-триазола 12	
	№	R^1	NR^2R^3			2	12
1	2	3	4	5	6	7	8
1	3б	MeO		2.0	10	2	1
					20	0	1
2				0.1	10	20	1
					120	5	1
					480	1	2
					720	0	1
3	3в			2.0	10	0	1
4				0.1	10	10	1
					480	1	10
					600	0	1
5	3г	Cl		2.0	10	3	1
					60	0	1
6				0.1	10	1	0
					480	2	1
					720	1	1
					1440	0	1
7	3д	NO_2		2.0	10	10	1
					60	1	1
					600	0	1
8				0.1	10	1	0
					20	10	1
					120	2	1
					1440	1	10
					2880	0	1

Кипячение исходных арилгидразоацетамидинов **3** без ацетата меди(II) в течение даже длительного времени не приводит к образованию новых продуктов. При использовании двух эквивалентов ацетата меди(II) реакция завершается быстро и с хорошим выходом (табл. 1, строки 1,3,5 и 7). Однако, достаточно успешно процесс окисления гидразоацетамидинов **3** проходит и при уменьшении количества $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (табл. 1, строки 2,4 и 6). Эти результаты позволяют сделать вывод о том, что ацетат меди(II) в процессе окисления арилгидразоацетамидинов **3** играет роль катализатора.

Дальнейшие исследования показали, что структура исходных соединений **2** также имеет большое значение при реализации их окислительной циклизации. Данные, представленные

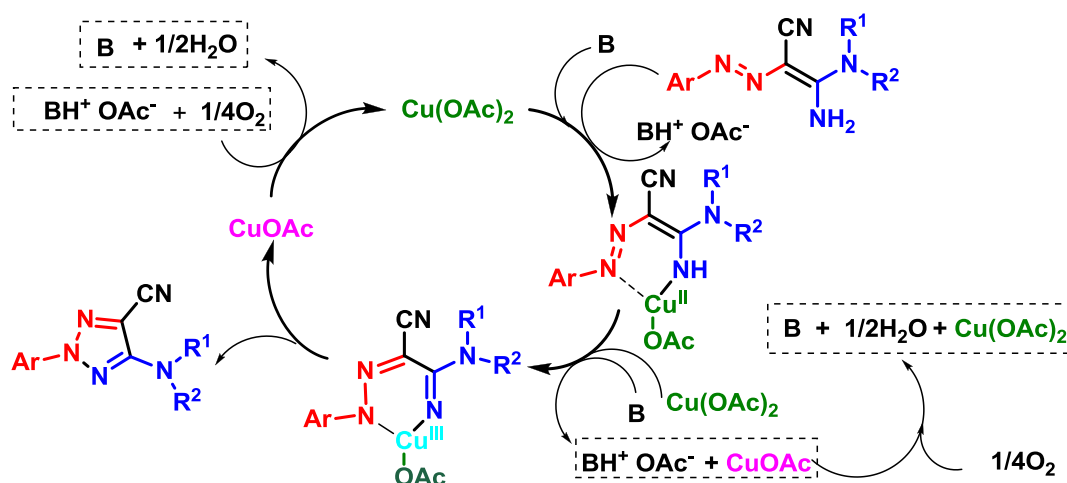
ные в табл. 1, свидетельствуют о том, что для гидразоноацетамидина **3в** (табл. 1, строки 3 и 4), содержащего азепановый остаток в амидиновом фрагменте молекулы, окисление происходит в 1,5-2 раза быстрее, чем окисление гидразона **3б** (табл. 1, строки 1 и 2), содержащего пирролидиновый фрагмент. Введение сильного электроноакцепторного заместителя в ароматическое кольцо гидразоноацетамидина **3д** существенно замедляет реакцию окислительной циклизации (табл. 1, строки 7 и 8).

При замене в исследуемой реакции пиридина на ацетонитрил с добавлением органического основания (ТЭА) в ходе процесса не наблюдается образование других соединений (ТСХ). Единственным продуктом превращения в этом растворителе при разных соотношениях ацетата меди(II) и арилгидразоноацетамидина **3** являются 2*H*-1,2,3-триазолы **12**.

Реакция окислительной циклизации в присутствии AgOAc, Zn(OAc)₂, Ni(OAc)₂, Pb(OAc)₂, Pb(OAc)₄, Hg(OAc)₂ в пиридине не приводит к 2-арил-1,2,3-триазолам **12**. При нагревании гидразоноацетамидина **3** с этими солями в пиридине происходит образование комплексов, идентифицировать которые не удалось вследствие их плохой растворимости. Проведение реакции в ацетонитриле с добавлением 1 экв ТЭА в присутствии ацетатов Hg(II), Ag(I), Ni(II) и хлорида Cu(I) приводит к 2-арил-1,2,3-триазолу **12**, однако время превращения существенно увеличивается, по сравнению с реакцией в присутствии Cu(OAc)₂. Следует отметить, что реакция окисления гидразоноацетамидинов **2** хорошо протекает в присутствии хлорида меди(I) как в ацетонитриле, так и в пиридине, в то время как ацетаты Ni(II), Hg(II), Ag(I) играют роль катализаторов окислительной циклизации только при использовании в качестве растворителя ацетонитрила и добавлении триэтиламина.

При проведении реакции в пиридине с двумя эквивалентами ацетата меди(II) в атмосфере аргона образования 2-арил-1,2,3-триазолов практически не наблюдается (ТСХ). На основании литературных данных, механизм окисления можно представить через ряд стадий, в которых медь может участвовать в трех формах окисления (+2, +3, +1) (схема 8).

Схема 8



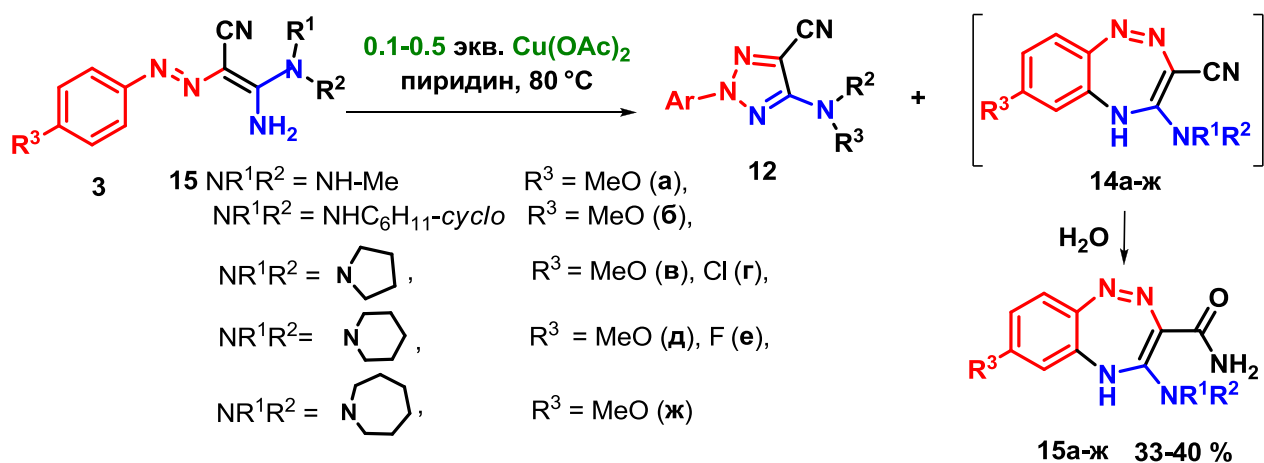
Важно отметить, что при окислении в пиридине в присутствии 0.1 экв Cu(OAc)₂ для некоторых гидразоноацетамидинов **3** в конце процесса наблюдается образование второго вещества (рис. 1).

Таким образом, ацетат меди(II) в комбинации с кислородом воздуха является эффективным катализатором реакции окислительной циклизации арилгидразоноацетамидинов **2** в 2-арил-1,2,3-триазолы **16**. В результате систематического исследования окислительной циклизации было установлено, что большое значение имеет природа заместителя в ароматическом цикле, структура заместителя в амидиновом фрагменте, а также природа металла в используемой соли и растворитель.

2.4. Изучение перегруппировки 2-арил-1,2,3-триазолов

В ходе исследования механизма окислительной циклизации арилгидразоноацетамидинов **2** было обнаружено, что для гидразонов **2** с электронодонорными или слабыми электроноакцепторными заместителями в ароматическом цикле при использовании в реакции 0.1 экв ацетата меди(II) в пиридине наблюдается образование второго продукта (ТСХ, ЯМР ¹H). Полученную при окислении арилгидразоноацетамидинов **2** реакционную смесь разделили с помощью жидкостной колоночной хроматографии, выделенные продукты идентифицировали спектральными методами (спектры ЯМР ¹H, ¹³C, НМВС, масс- и ИК-спектры). Вторым продуктом, как показали полученные спектральные данные, являются 5*H*-бензо[*c*]-1,2,5-триазепины **15a-ж** (схема 9).

Схема 9





Представляло интерес определить механизм этого превращения и, в первую очередь, установить, является ли образование 5H-бензо[с]-1,2,5-триазеинового цикла результатом окисления амидиногидразонов **3**, или это перегруппировка первоначально образующихся 5-амино-2-арил-2H-1,2,3-триазолов **12**. Для этого мы изучили стабильность 2-арил-2H-1,2,3-триазолов **12** при кипячении в условиях окислительной циклизации: при нагревании в ацетонитриле с ТЭА или в пиридине. При кипячении 2H-1,2,3-триазола **12** в ацетонитриле с ТЭА, как в присутствии, так и в отсутствие ацетата меди(II), не наблюдается образования новых соединений. Кипячение гидразоноамидина **3** в пиридине также не приводит к образованию новых продуктов. И только нагревание 2-арил-2H-1,2,3-триазолов **12**, содержащих электронодонорные заместители (MeO) или заместители со слабым электроноакцепторным эффектом (F, Cl) в пиридине с 0.1 экв соли меди(II), показало (ТСХ, ЯМР ¹H), что в реакционной массе образуются 5H-бензо[с]-1,2,5-триазепины **16** (табл. 2). Соотношение веществ в ходе окислительной циклизации определяли с помощью спектров ЯМР ¹H реакционной смеси после ее обработки смесью воды и льда, фильтрования и сушки выпавшего осадка.

Таким образом, результаты исследований показывают, что формирование бензо-1,2,5-триазеинового цикла является результатом перегруппировки 2-арил-2H-1,2,3-триазолов **12**. Исследование роли соли металла для осуществления этой перегруппировки показало, что при кипячении 2-арил-2H-1,2,3-триазолов **12в,г** в присутствии CuCl новые продукты не образуются, в то время как использование солей меди(II) во всех случаях приводит к образованию бензо-1,2,5-триазеинов **12** (табл. 2). Следует отметить, что наиболее легко перегруппировка происходит в присутствии ацетата меди(II) (табл. 2, строка 2 и 6). Полное превращение 2H-1,2,3-триазолов **12** в 1,2,5-триазепины **15** не происходит, по-видимому, вследствие низкой скорости превращения.

Таблица 2

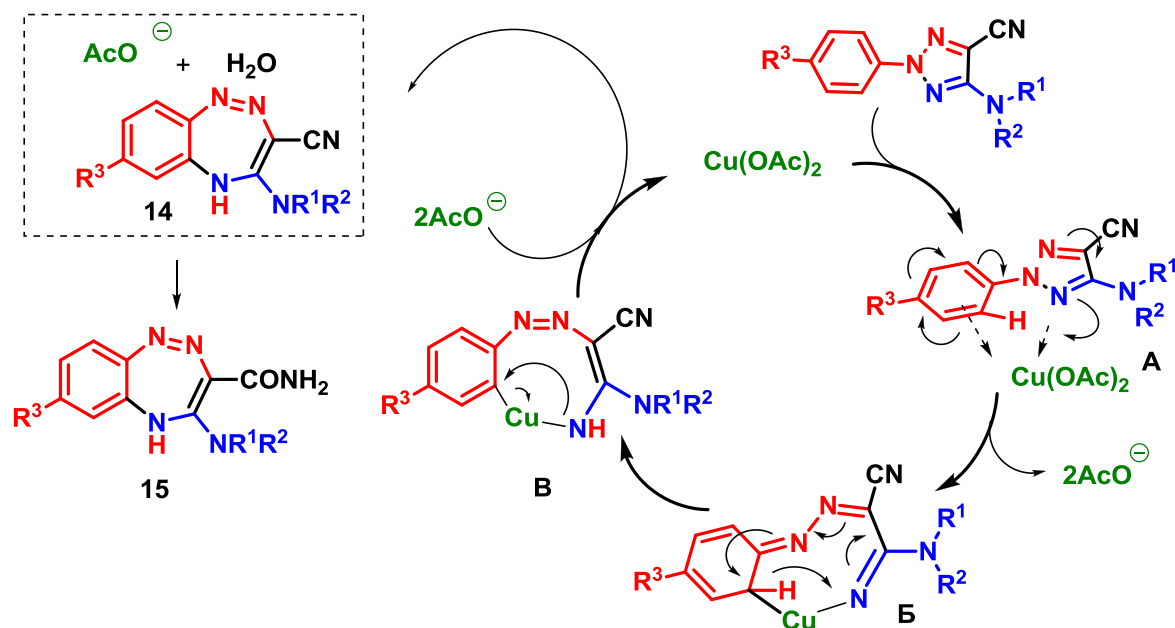
Влияние солей Cu(I) и Cu(II) и строения 2-арил-2*H*-1,2,3-триазолов **12**
на соотношение 5*H*-бензо[с]-1,2,5-триазепинов **15в,ж** и 2-арил-2*H*-1,2,3-триазолов **12в,г**

№ п/п	Соединение			Соль меди	Время превраще- ния, ч	Соотношение 2-арил- 1,2,3-2 <i>H</i> -триазола 12 и 1,2,5-триазепина 16	
	№	R ^I	NR ² R ³			12	16
1	12в	MeO		CuSO ₄	96	4	1
2				Cu(OAc) ₂	48	4	1
3				CuCl ₂	240	10	1
4				CuCl	720	1	0
5	12б			CuSO ₄	8	4	1
6				Cu(OAc) ₂	3	4	1
7				CuCl ₂	156	10	1
8				CuCl	720	1	0

Для определения влияния строения 2-арил-2*H*-1,2,3-триазолов **16** на образование 5*H*-бензо[с]-1,2,5-триазепинов **19**, была изучена перегруппировка 2-арил-2*H*-1,2,3-триазолов **16к,э** с различными заместителями в циклоалкиламинном фрагменте молекулы. Оказалось, что введение азепанового фрагмента в 5 положение триазольного цикла затрудняет превращение 2-арил-2*H*-1,2,3-триазола **16э** в бензо-1,2,5-триазепин **19ж**, по сравнению с аналогичными экспериментами для 2-арил-2*H*-1,2,3-триазолов **16к**, содержащих пирролидиновый фрагмент.

Механизм перегруппировки можно представить как последовательность нескольких стадий, в которых важную роль играет комплексообразование с металлом (схема 10). Согласно этому механизму ацетат меди(II) способствует разрыву связи N-N в триазольном фрагменте, повышению подвижности атома водорода в *орто*-положении ароматического цикла и 1,7-сдвигу его к атому азота, за которым следует образование новой связи C_{Ar}-N. Выделение ацетатного аниона (AcO⁻) способствует гидролизу CN-группы в карбоксамидную.

Схема 10



Следует отметить, что установленное влияние электронной природы заместителя в ароматическом цикле можно объяснить большей вероятностью образования π -комплекса (А) для электронообогащенных арилов, в то время как снижение скорости превращения для соединения **18ж**, содержащего азапановый цикл, может быть связано с возникновением пространственных затруднений при комплексообразовании с ацетатом меди(II).

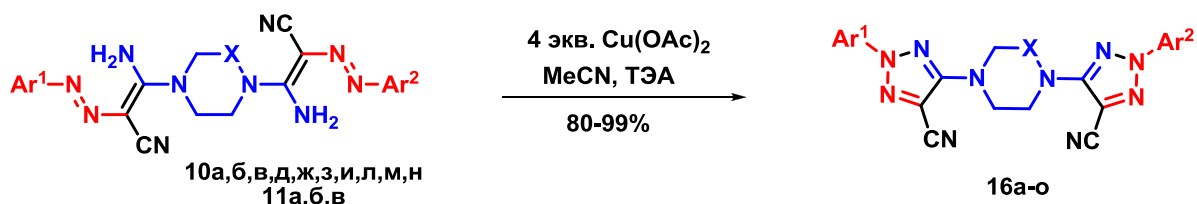
Таким образом, нами была обнаружена новая перегруппировка 5-амино-2-арил-2*H*-1,2,3-триазолов, происходящая с участием двух атомов бензольного цикла и приводящая к формированию одной из достаточно редких гетероциклических систем – 5*H*-бензо[*c*]-1,2,5-триазепинам **19**, а так же выявлены закономерности процесса (влияние солей меди(I,II), условий реакции и строения 2-арил-2*H*-1,2,3-триазолов).

2.4. Окислительная циклизация бис(3,3-диамино-2-арилазоакрилонитрилов)

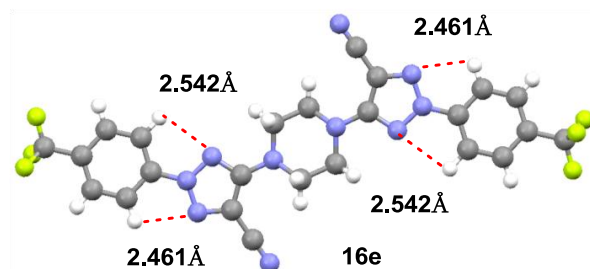
Реакцию окисления бис(арилгидразоноацетамидинов) **10а-н** проводили при различных условиях (растворитель, температура, различные соотношения ацетата Cu(II)).

В спектрах ЯМР ^1H полученных бис(триазолов) **16а-о**, в отличие от бис(гидразоноамидинов) **10**, **11**, отсутствуют сигналы NH_2 -групп и соотношение интегральной интенсивности сигналов протонов водорода ароматического фрагмента по отношению к интенсивности сигналов протонов CH_2 -групп мостикового фрагмента для соединений **16а-л** составляет 1:1, для соединений **16м-о** – 4 : 5.

Схема 11



16 X=CH₂, Ar¹=Ar²=4-MeOC₆H₄(а), 4-MeC₆H₄(б), Ph(в),
 4-ClC₆H₄(г), 2,4-ClC₆H₃(д), 4-CF₃C₆H₄(е),
 4-NO₂C₆H₄(ж), Naphthalen-1-yl(з);
 Ar¹=4-MeOC₆H₄, Ar²=4-ClC₆H₄(и),
 4-NO₂C₆H₄(к), 4-CF₃C₆H₄(л)
 X=(CH₂)₂, Ar¹=Ar²=4-MeOC₆H₄(м), 4-ClC₆H₄(н),
 4-NO₂C₆H₄(о)



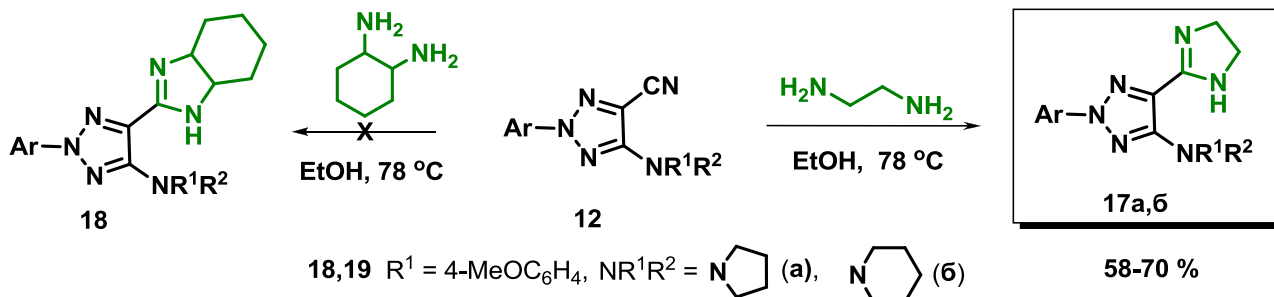
В результате исследования влияния электронных эффектов заместителей в ароматическом фрагменте молекулы бис(гидразоноацетамидинов) **10** и условий протекания реакции на выход бис(2-арил-2*H*-1,2,3-триазолов) **16** был определен ряд закономерностей этого процесса и предложены оптимальные условия для получения неописанных в литературе бис(триазолов) **16** (схема 11). Эти закономерности соответствуют установленным ранее для окислительной циклизации моноарилгидразоноацетамидинов.

2.5. Изучение химических свойств 2-арил-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбонитрилов

Синтезированные 2-арил-1,2,3-триазолы **12** содержат вторичную или третичную аминогруппу, а также циано- или карбоксаимидную группу у атома С(4) гетероцикла и могут представлять интерес как билдинг-блоки для получения новых производных 1,2,3-триазола и изучения их биологической активности.

При кипячении 1,2,3-триазолов **12** с этилендиамином были получены 4-(4,5-дигидро-1*H*-имидазол-2-ил)-2*H*-1,2,3-триазолы **17а,б** с хорошими выходами.

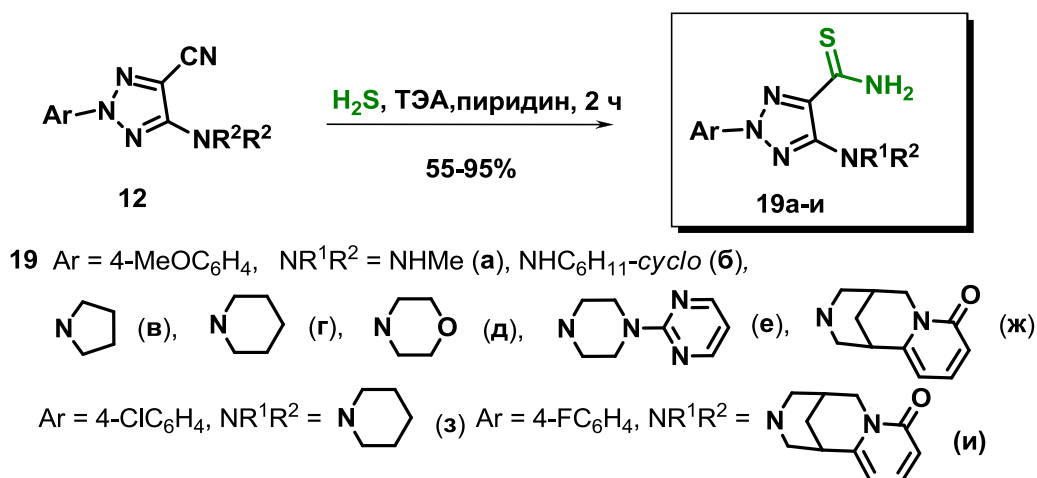
Схема 12



Взаимодействие 2-арил-1,2,3-триазолов **12** с 1,2-диаминоциклогексаном в этих же условиях не происходит, в результате были выделены только продукты гидролиза нитрильной группы 1,2,3-триазолов **12** в карбоксаимидную.

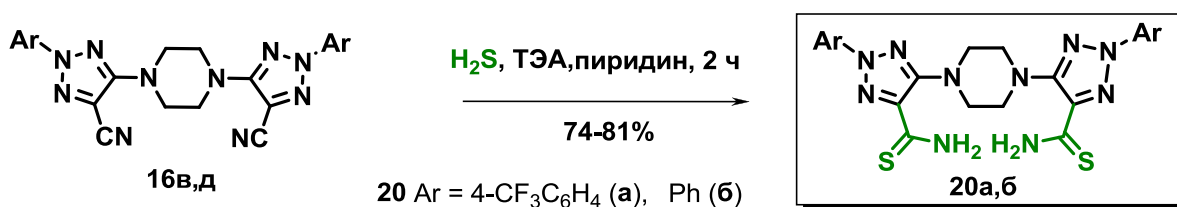
Теоамиды **19а-и** были получены с хорошими выходами при пропускании сероводорода через охлажденный раствор 2*H*-1,2,3-триазол-4-карбонитрилов **12** в пиридине в присутствии триэтиламина (схема 13).

Схема 13



Сульфгидрирование бис(2*H*-1,2,3-триазолов) **16в,д** проводили в аналогичных условиях. В результате реакции были выделены бис(5-амино-2-арил-1,2,3-триазолотиоамиды) **20а,б** с хорошими выходами. В спектрах ЯМР ¹H соединений **20а,б** наблюдается один набор сигналов всех протонсодержащих групп, что свидетельствует о том, что молекула является симметричной.

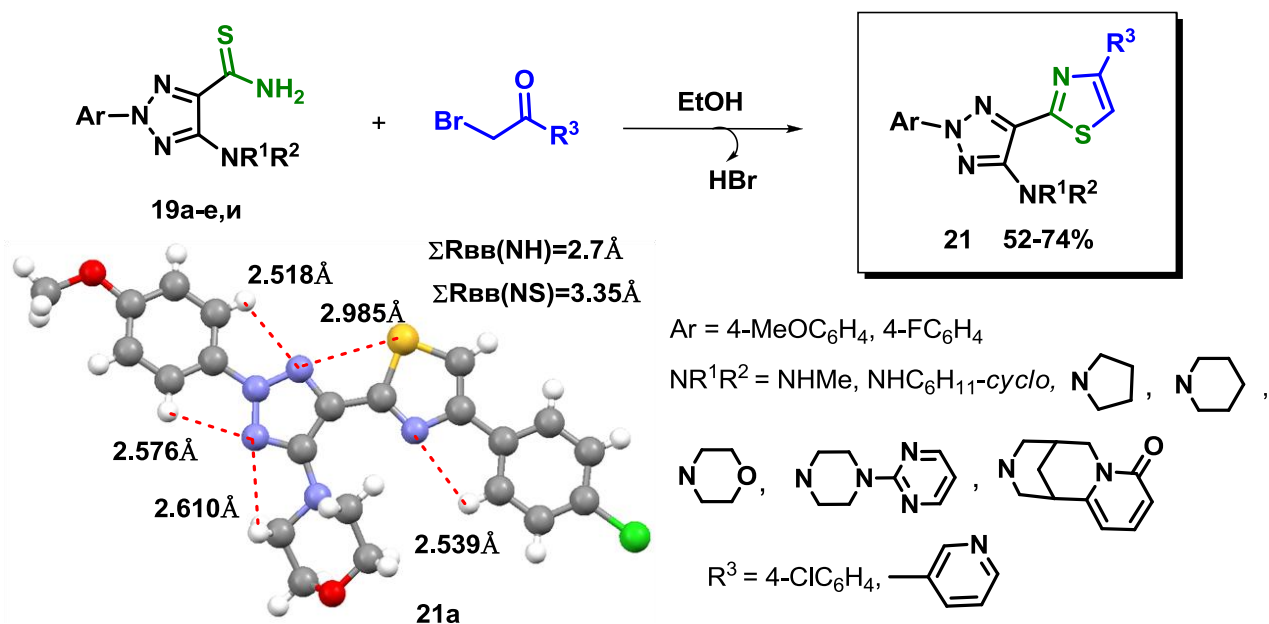
Схема 14



Одним из наиболее удобных и распространенных методов гетероциклизации теоамидов является их взаимодействие с α-галогенокетонами (реакция Ганча). Кипячение триазолотиоамидов **19а-е,и** с α-галогенокетонами привело к образованию триазолилтиазолов **21**, содержащих остатки вторичных и третичных аминов, в том числе 2-пиперазинилпиримидина и алкалоида цитизина.

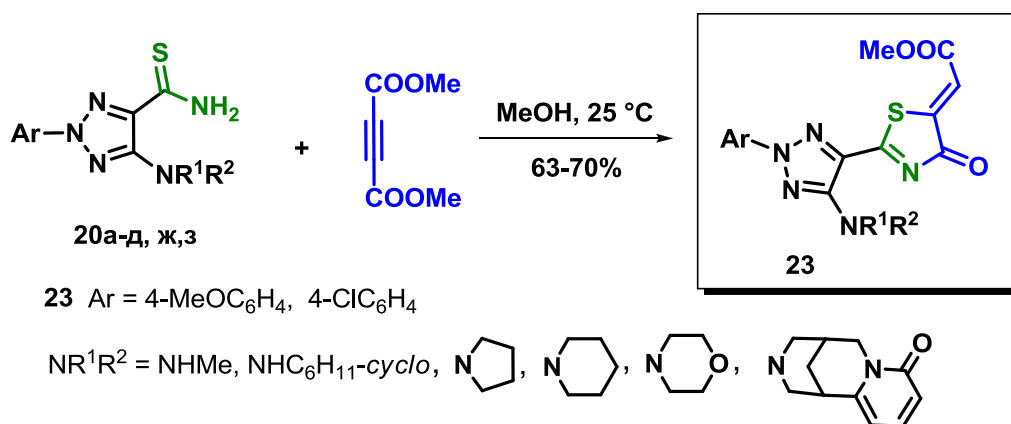
В спектрах ЯМР ¹H 2*H*-1,2,3-триазолилтиазолов **21**, кроме сигналов протонов ароматического и циклоалкиламидного фрагмента, присутствует синглет, соответствующий протону в положении 4 тиазольного цикла, и сигналы протонов заместителя R³ (схема 15).

Схема 15



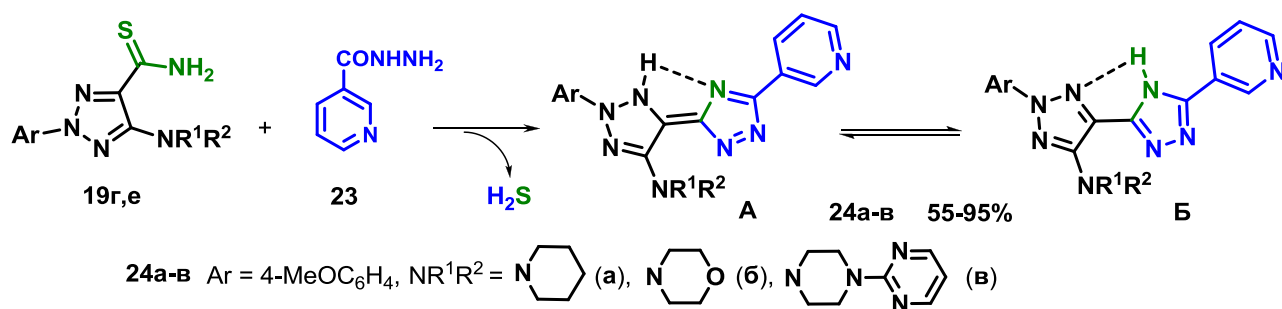
Взаимодействие 2-амино-1,2,3-триазол-4-карботиоамидов **19a-д,ж,з** с диметилowym эфиром ацетилендикарбоновой кислоты (ДМАД) приводит к 2-арил-1,2,3-триазилил-4-оксотиазолилиденам **22** с хорошими выходами (схема 16).

Схема 16



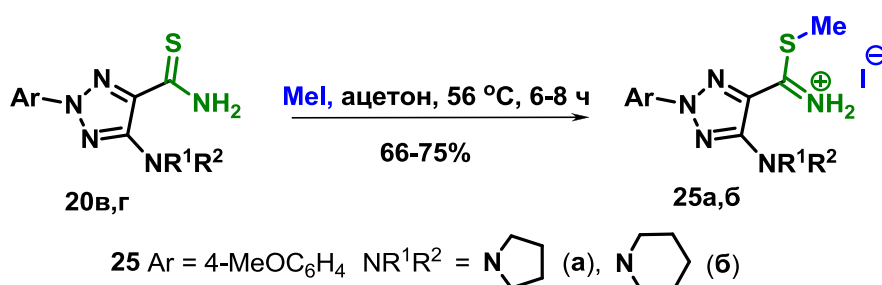
Нагревание тиамидов **19г-е** с гидразидом никотиновой кислоты **23** позволило получить новые 2H-1,2,3-триазолы **24a-в** с 1,2,4-триазольным циклом в положении 4 (схема 17). В спектрах ЯМР ^1H 2-арил-2H-1,2,3-триазилил-1,2,4-триазолов **24a-в** присутствуют сигналы протонсодержащих групп пиридинового цикла у C(3)-атома 1,2,4-триазольного цикла.

Схема 17



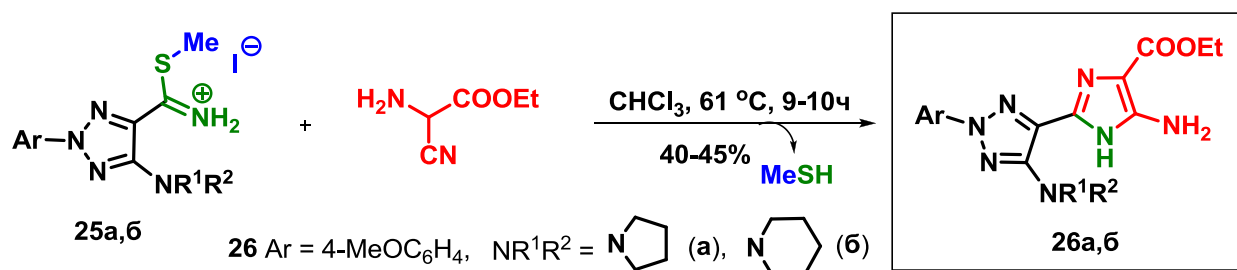
Алкилирование тиаминов **19в,г** проводили в ацетоне, используя при этом избыток алкилирующего агента. 2-Арил-1,2,3-триазолтиоимидиевые соли **25а,б** были выделены с высокими выходами (схема 18).

Схема 18



Взаимодействие полученной соли **25б** с третичными аминами в ДМФА не привело к получению амидинов. Единственным продуктом этой реакции во всех случаях был 2-арил-5-амино-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбонитрил **12**, образующийся при отщеплении легко уходящей меркаптогруппы (HSMe). Однако нагревание 2-арил-2*H*-1,2,3-триазолтиоимидиевых солей **25а,б** с α-аминоацетонитрилом в хлороформе приводит к образованию аминоимидазолов **26а,б**, (схема 19). В спектрах ЯМР ¹H аминоимидазолов **25а,б** присутствуют сигналы этильной группы в виде триплета и квартета, а также появляется сигнал NH₂-группы.

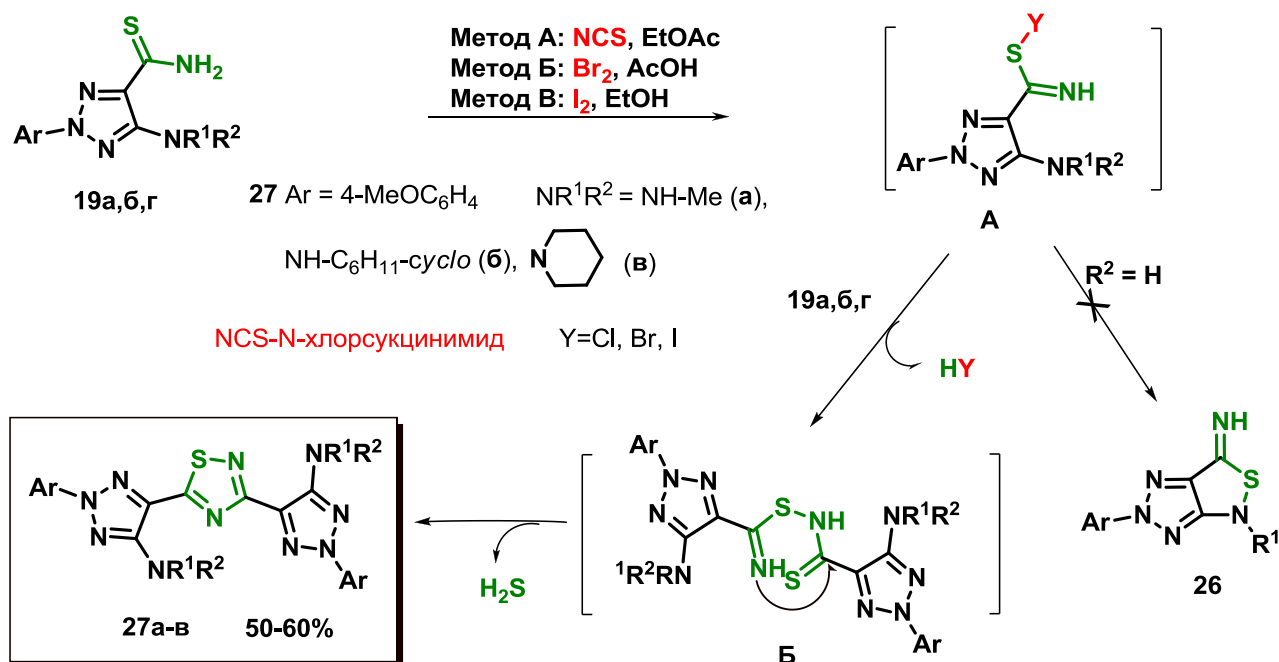
Схема 19



Реакцию окисления 2*H*-1,2,3-триазол-4-карботиаминов **19а,б,г** проводили при комнатной температуре и добавлении раствора иода в этиловом спирте, раствора брома в уксусной кислоте или кристаллического *N*-хлорсукцинамида к раствору соответствующего тиамида в этилацетате. В результате реакции были выделены бис(2-арил-2*H*-1,2,3-триазолил)-1,2,4-

тиадиазолы **27а-в**, в виде желтых кристаллических осадков с умеренными выходами (схема 20).

Схема 20



Проведенное исследование показало, что 5-амино-2-арил-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбонитрилы **12** взаимодействуют с широким кругом различных по природе и реакционной способности электрофильных и нуклеофильных агентов и являются удобными билдинг-блоками для синтеза полигетероциклических ансамблей, содержащих не только новую, но, в некоторых случаях, и уникальную комбинацию нескольких гетероциклов: 1,2,3-триазола, тиазола, имидазола, 1,2,4-триазола, 1,2,4-тиадиазола и различные *трет*-циклоалкиламины, включая замещенные пиперазины или фрагмент природного алкалоида цитизина.

2.6. Исследование электронных спектров 2-арил-1,2,3-триазолов

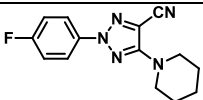
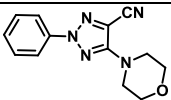
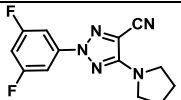
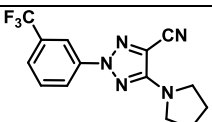
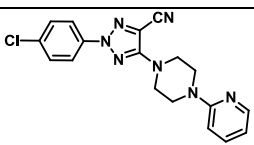
При изучении реакции окислительной циклизации арилгидразонацетамидинов **3** было обнаружено, что облучение хроматографических пластин УФ-светом (254 нм и 360 нм) приводит к флюоресценции пятна, соответствующего 2-арил-2*H*-1,2,3-триазолам **12**. Флюоресценцию показали и растворы этих соединений в ацетонитриле.

В спектрах поглощения 2*H*-1,2,3-триазол-4-карбонитрилов **12** имеется два максимума поглощения, наблюдается гипсохромный сдвиг длинноволнового максимума по сравнению со спектром поглощения арилгидразонацетамидинов **3** (табл. 3).

Спектры испускания растворов 2-арил-1,2,3-триазолов **12** были измерены при длине волны возбуждения, соответствующей длинноволновому максимуму в спектре поглощения. Следует отметить, что для всех соединений наблюдается довольно значительный сдвиг Стокса, величина которого зависит от структуры исследуемых соединений и достигает 170 нм для триазола **12з** (табл. 3).

Таблица 3

Характеристики спектров поглощения и испускания 2-арил-1,2,3-триазолов **12а-е**

№ п/п	Соединение		Спектр по- глощения		Спектр испускания		
	№	Структура	λ_{max} , нм	$\lg \epsilon$	λ_{max} , нм	Стоксов сдвиг, нм	Квантовый выход*
1	2	3	4	5	6	7	8
1	12а		246 335	4.2 3.9	415	80	0.779 ^a
2	12в		243 327	4.2 4.0	416	89	0.98 ^b
4	12г		248 339	4.4 4.1	433	94	0.96 ^b
5	12д		247 351	4.3 3.9	429	78	0,808 ^a
5	12е		255 339	4.3 4.2	509	170	0,040 ^a

*Определен относительный квантовый выход; Эталонное вещество: *a* – раствор сульфата хинина в 1Н H₂SO₄; *b* – раствор антрацена в этиловом спирте

Для известных примеров 1- и 2-арил-1,2,3-триазолов величина Стоксова сдвига составляет 38-90 нм, а квантовый выход равен 0,3–0,5. Таким образом, поиск новых веществ, обладающих флюоресценцией среди синтезированных 2-арил-2*H*-1,2,3-триазолов является перспективным направлением дальнейшего исследования.

2.7. Результаты изучения фунгицидной активности синтезированных соединений

Синтезированные нами соединения были исследованы на фунгицидную активность в Нанкайском университете города Тяньдзинь (Китай) в лаборатории профессора Дж.-Дж. Фана. Для определения фунгицидной активности исследуемых веществ был использован метод подавления роста грибка. Результаты первичного скрининга для наиболее активных веществ представлены на рис. 2.

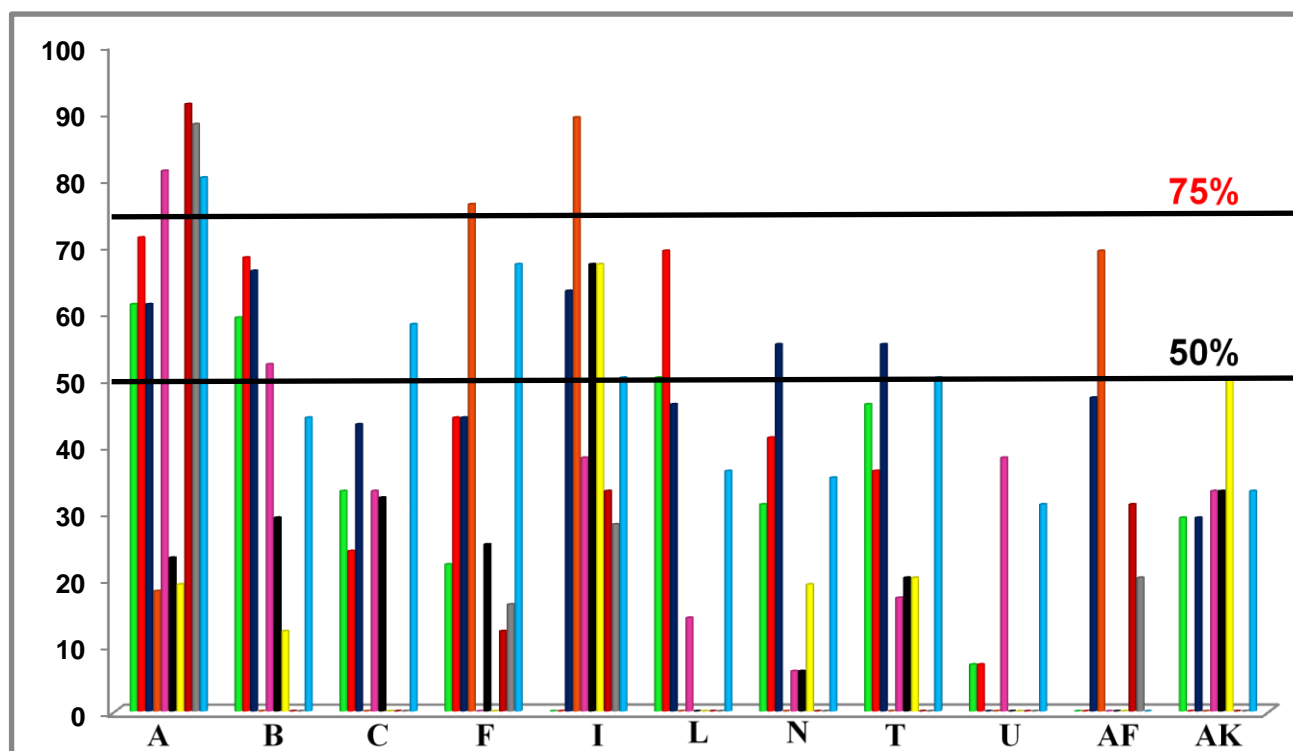
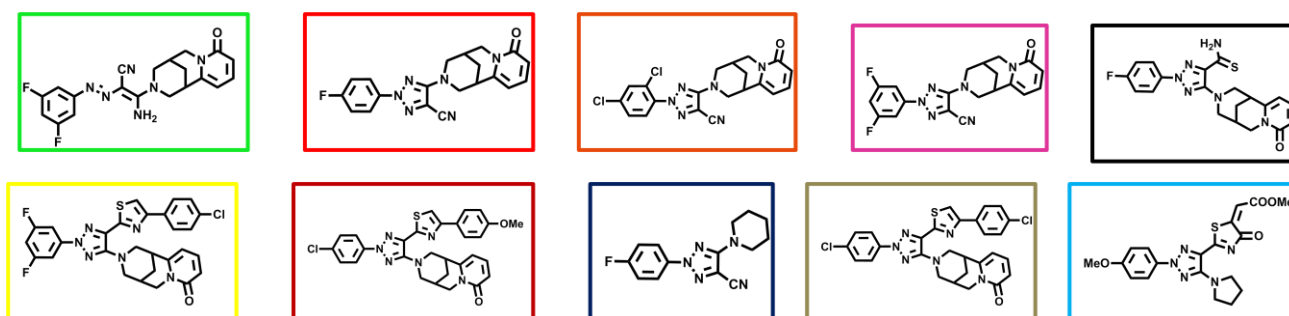


Рис. 2. Результаты первичного скрининга для наиболее активных веществ



Фунгицидная активность исследовалась на следующих объектах: *Cercospora beticola* – церкоспороз сахарной свеклы (A), *Fusarium oxysporum cucumerinum* – корневая гниль огурцов (C), *Cercospora rachidicola* – церкоспороз арахиса (D), *Alternaria solani* – альтернариоз, или сухая пятнистость (зональная пятнистость) томата (F), *Gibberella zeae* – фузариоз колоса

пшеницы (G), *Physalospora piricola* – черный рак яблони (I), *Botrytis cinerea* – серая гниль огурцов (L), *Sclerotinia sclerotiorum* – склероциальная гниль рапса (N), *Pellicularia sasakii* – ризоктониозная корневая гниль риса (T), *Colletotrichum lagenarium* – антракноз арбуза (U), *Verticillium dahliae* – вертициллезный вилт хлопчатника (AF), *Phytophthora infestans* – фитофтороз картофеля (AK).

Результаты биологического исследования показали, что наиболее активными среди изученных соединений являются 5-амино-2-арил-4-циано-1,2,3-триазолы **12**, а также 2*H*-1,2,3-триазол-4-карботиоамиды **19**, 1,2,3-триазолилтиазолы **21-22**.

ВЫВОДЫ

Проведено систематическое исследование реакции окислительной циклизации арилгидразаноацетамидов, установлены закономерности влияния строения исходных соединений, растворителя, природы и количества соли металла. Показано, что ацетат меди(II) в комбинации с кислородом воздуха является эффективным катализатором окислительной циклизации арилгидразаноацетамидов в 2-арил-2*H*-1,2,3-триазолы.

Разработан препаративный метод синтеза функционализированных 2-арил-1,2,3-2*H*-триазолов, содержащих фрагменты природных соединений и фармакофорных групп, а также различные по электронным и пространственным эффектам заместители и функциональные группы.

Разработан препаративный метод синтеза арилгидразаноацетамидов, содержащих различные заместители, и синтезирована серия новых гидразанопроизводных, содержащих эту важную по химическим и биологическим свойствам функциональную группу.

Осуществлен синтез неописанных в литературе симметричных и несимметричных бис(арилгидразаноацетамидов) и продуктов их окислительной циклизации – бис(2-арил-2*H*-1,2,3-триазолов), объединенных в ансамбль пиперазиновым или гомопиперазиновым фрагментом.

Обнаружена новая перегруппировка 2-арил-1,2,3-триазолов, которая приводит к формированию одной из редких гетероциклических систем – 5*H*-бензо[*c*]-1,2,5-триазепиновой системе. Определены основные закономерности превращения (влияния солей меди(I,II), растворителя и строения 2-арил-1,2,3-триазолов).

Изучены реакции гетероциклизации синтезированных 2-арил-1,2,3-триазолов с нуклеофильными, бифункциональными и окислительными реагентами. Синтезирована серия новых полициклических ансамблей, содержащих различные комбинации нескольких (3-5)

гетероциклов (1,2,3-триазола, 1,2,4-триазола, 1,2,3-тиадиазола, тиазола, имидазола, 4,5-дигидро-1*H*-имидазола, 1,2,4-тиадиазола, пиперазина, пирролидина, цитизина).

Выявлены соединения, обладающие высокой фунгицидной активностью и флюоресцентными свойствами.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях

статьи, опубликованные в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК

1. Тесленко А. Ю., Лесогорова С. Г., Бельская Н. П., Субботина Ю. О. 3-Амино-3-(пиперидин-1-ил)арилазоакрилонитрилы как сенсibiliзирующие агенты ячеек Гретцеля // *Butlerov Commun.* **2012**. Т. 32, № 12, С. 46–50.
2. Бельская Н. П., Лесогорова С. Г., Кокшаров А. В., Слепухин П. А., Бакулев В. А. Реакции арилгидразоноацетамидоксимов с ортоэфирами // *Известия АН. Серия химическая*, **2011**. № 5. С. 869–875.
3. Бельская Н. П., Сапожникова (Лесогорова) С. Г., Бакулев В. А., Ельцов О. С., Слепухин П. А., Фан Д. Синтез и реакции тиоамидов 5-амино-2-арил-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты // *ХГС*. **2009**. № 7. С. 1061–1071.
4. Bel'skaya N. P., Demina M. A., Sapognikova (Lesogorova) S. G., Fan Z., Zhang H., Dehaen W., Bakulev V. A. Synthesis and oxidative cyclization of 2-arylhydrazono-2-cyanoacetamides to 2-aryl-2*H*-[1,2,3]-triazol-5-amines // *ARKIVOC*. **2008**. № 16. С. 9–21.

Другие публикации

1. Кудряшов А. Л., Аникин А. К., Лесогорова С. Г., Бельская Н. П., Бакулев В. А. Синтез бис-1,2,3-триазолов, содержащих различные мостиковые фрагменты. *Тезисы Всероссийской конференции "Органический синтез: химия и технология"*. Екатеринбург, **2012**. С. 1.
2. Лесогорова С. Г., Бельская Н. П., Бакулев В. А.. Окислительная циклизация 5-амино-2-арил-2*H*-1,2,3-триазол-4-тиоамидов. *Тезисы Всероссийской конференции "Органический синтез: химия и технология"*. Екатеринбург, **2012**. С. 51.
3. Лесогорова С. Г., Кудряшов А. Л., Бельская Н. П. Новый метод синтеза бис-1,2,3-триазолов. *Всероссийская молодежная научная конференция «Актуальные проблемы органической химии»*. Новосибирск, **2012**. С. 76.
4. Belskaya N. P., Lesogorova S. G., Bakulev V. A., Akhtarieva E. N., Mi N., Fan Z. Two directions for the oxidative heterocyclization of arylhydrazonoacetamides *11th Tetrahedron Symposium: Frontiers of Organic Chemistry*. Beijing, China, **2010**.

5. Лесогорова С. Г., Бельская Н. П., Бакулев В. А. Окисление арилгидразонацетамидинов. *Материалы докладов XIII школы-конференции по органической химии*. Новосибирск, **2010**. С. 53.
6. Сапожникова (Лесогорова) С. Г., Бельская Н. П., Бакулев В. А. Синтез и реакции тиоамидов 5-амино-2-арил-2H-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты. *Материалы докладов XII школы-конференции по органической химии*. Иваново, **2009**. С. 360-362.
7. Сапожникова (Лесогорова) С. Г., Бельская Н. П., Бакулев В. А. Реакции ацилирования и тиокарбамоилирования 3-амино-2-(4-арилазо)-3-морфолин-4-ил-акрилонитрилов. *Материалы стендовых докладов XI школы-конференции по органической химии*. Екатеринбург, **2008**. С. 8.
8. Сапожникова (Лесогорова) С. Г., Бельская Н. П., Бакулев В. А. Синтез и окислительное дегидрирование 2-арилгидразонацетамидинов. *Тезисы докладов X Молодежной конференции по органической химии*. Уфа, **2007**. С. 264.

Автор выражает благодарность заведующему кафедрой технологии органического синтеза химико-технологического института УрФУ доктору хим. наук, профессору Бакулеву В. А. за содействие и консультации; канд. хим. наук, доценту кафедры технологии органического синтеза химико-технологического института УрФУ Ельцову О. С. за помощь в регистрации и интерпретации спектров ЯМР; канд. хим. наук, науч. сотр. лаборатории гетероциклических соединений Института органического синтеза им. И. Я. Постовского Уральского отделения РАН Жилиной Е. Ф. и доктору хим. наук, ведущему научному сотруднику лаборатории органических материалов Института органического синтеза им. И. Я. Постовского, Уральского отделения РАН Кожевникову Д. Н. за помощь в исследовании флюоресценции 2-арил-2H-триазолов.

Подписано в печать 15.05.2013		Формат 60x84 1/16.	
Бумага типографская	Плоская печать	Усл. печ. л. 1,63.	
Уч.- изд. л. 1,3	Тираж 100 экз.	Заказ	Бесплатно

Редакционно-издательский отдел УрФУ
 620002, Екатеринбург, ул. Мира, 19
 Ризография НИЧ УрФУ
 620002, Екатеринбург, ул. Мира, 19